

# Misoprostol off label avgörande för kvinnors hälsa

## Ändå är detta läkemedel på många håll inte godkänt inom obstetrik/gynekologi



**KRISTINA GEMZELL DANIELSSON**, professor, överläkare, kvinnokliniken, WHO-center, Karolinska universitetssjukhuset; Karolinska institutet, Stockholm  
kristina.gemzell@ki.se

Medan nya (dyra) läkemedel på lågriskindikationer ofta registreras snabbt, finns det ett motstånd från läkemedelsindustrin att ansöka om registrering av dels »gamla läkemedel« för nya indikationer, dels billiga, generiska läkemedel och läkemedel för högriskindikationer.

Användning av de senare sker därför ofta off label (dvs utanför godkänd indikation). Obstetrik–neonatologi är exempel på ett terapiområde med många högriskindikationer. En genomgång visade att över hälften av läkemedlen inom detta område förskrivs off label [1]. Om användningen dessutom omfattar något så politiskt känsligt som abort, blir detta än tydligare.

För att illustrera detta kan en jämförelse göras av två läkemedel från samma företag. Det första är sildenafil (Viagra), som trots ibland livshotande biverkningar och utan direkt livräddande effekt på kort tid registrerats, marknadsförts kraftigt och nu finns lättillgängligt i hela världen. Det andra läkemedlet är misoprostol (Cytotec i tablettform för peroral behandling), en prostaglandin E1 (PGE1)-analog.

### Registrerades 1985

Misoprostol registrerades 1985 för prevention och behandling av ventrikelsår vid samtidig behandling med antiinflammatoriska läkemedel. På grund av dess effekt på uteruskontraktilitet och cervixmognad har misoprostol under de senaste 25 åren fått utbredd off label-användning på en rad indikationer inom obstetrik och gynekologi, där det ofta är direkt livräddande.

Misoprostol har färre biverkningar, tillåter enklare och mer flexibel dosering och administration och är mer stabilt och därmed lättare

**»Att off label-användning av just misoprostol ... ses som så problematisk grundar sig på att preparatet är ett effektivt abortläkemedel.«**



**Figur 1.** Registrering av misoprostol för någon indikation och för indikationer inom obstetrik och gynekologi skiljer sig åt i världen. Källa: Gynuity Health Projects.

att lagra och transportera än andra prostaglandinanaloger; dessutom är det billigt.

Att off label-användning av just misoprostol till skillnad från off label-användning av andra läkemedel ses som så problematisk grundar sig på att preparatet är ett effektivt abortläkemedel.

### Ett livräddande läkemedel

Varje år dör ca 350 000 kvinnor i direkt anslutning till en graviditet eller förlossning, och många fler drabbas av allvarliga och bestående skador [2]. De allra flesta av dessa dödsfall skulle kunna undvikas med tillgång till utbildad förlossningshjälp, prevention och behandling av vanliga komplikationer samt möjlighet till säkra aborter och effektiva preventivmedel [3].

Att minska denna humanitära katastrof med 75 procent under åren 1990 till 2015 är FN:s femte millenniemål. Det står klart att detta millenniemål inte kommer att uppnås. Den minskning som trots allt ses har dock ofta rapporterats utan att man samtidigt beaktat det faktum att dödsfallen till följd av önskad graviditet, brist på preventivmedel och osäkra aborter fortfarande utgör en av de främsta orsakerna (på

vissa håll den främsta) till mödradödsfallen [4].

Samtidigt ger en analys av dessa dödsfall en tydlig bild av betydelsen av misoprostol för reproduktiv hälsa, eftersom flera av de främsta orsakerna till mödradödsfall kan förebyggas eller behandlas med misoprostol [3, 5].

I Brasilien uppmärksammade kvinnor tidigt den uteruskontraherande effekten av misoprostol och började, utan kunskap om korrekt dosering och administrationsväg, att använda tablettorna för illegala aborter. Detta ledde omgående till en minskning av abortrelaterade komplikationer och dödsfall [6].

Samma mönster ses i andra länder. När misoprostol blivit tillgängligt, har mödramorbiditet och -mortalitet minskat dramatiskt, eftersom illegala aborter kunnat utföras på ett säkrare sätt. Samtidigt har antalet illegala aborter inte påverkats [3].

Successivt har användningen av misoprostol på andra indikationer inom

### SAMMANFATTAT

**Trots att över hälften** av läkemedlen inom neonatologi och obstetrik förskrivs off label (dvs utanför godkänd indikation), är kunskapen om vad detta innebär ofta bristfällig. **Evidensbaserad** off label-användning av misoprostol är av avgörande betydelse för kvinnors hälsa i ett nationellt och internationellt perspektiv.

## KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

obstetrik och gynekologi uppmärksamhets och ökat. Misoprostol har upptagits på WHO:s lista över »essential medicines« med fyra indikationer:

- inducerad abort efter förbehandling med mifepriston där detta är legalt
- inkomplett abort
- förlossningsinduktion
- behandling av postpartumblödning.

Detta har haft avgörande betydelse [7]. Men trots dess enorma medicinska betydelse, väl dokumenterade och direkt livräddande effekter, begränsade biverkningar och låga tillverkningskostnad, saknas registrering av misoprostol inom obstetrik och gynekologi inom EU, liksom på flera andra håll (Figur 1) [8].

Dessutom förekommer frekventa kampanjer för att vilseleda och begränsa tillgången till misoprostol, som är illegalt i fler länder i Östeuropa. Det berörda läkemedelsföretagets strategi har varit att inte ansöka om förnyad registrering när patenten successivt löper ut. På grund av denna strategi är misoprostol inte längre tillgängligt på den tyska marknaden.

### Förskrivaren bedömer risk–nytta

Det faktum att användning sker off label leder ofta till felaktiga slutsatser om läkemedlets säkerhet och effektivitet.

Det är läkemedelsföretagen som väljer vilka substanser och för vilka indikationer man söker godkännande. Då ett läkemedelsföretag ansöker om registrering av ett läkemedel hos läkemedelsmyndigheten krävs visad effekt (jämfört med placebo eller annan behandling) och rimliga säkerhetsdata på gruppnivå för den sökta indikationen.

Förskrivaren gör sedan en risk–nytta-bedömning utifrån den enskilda patientens förutsättningar. En sådan risk–nytta-bedömning kan förskrivaren också göra utanför den godkända indikationen. Exempel på väletablerade off label-behandlingar som dagligen används av gynekologer/obstetriker är metotrexat för behandling av ektopisk graviditet, magnesiumsulfat för behandling av eklampsi och betametason för induktion av fetal lungmognad.

En godkänd indikation för ett läkemedel innebär inte alltid att denna är evidensbaserad, eftersom en godkänd indikation kan bli föråldrad. Exempel på det är oxytocinbehandling av uteblivet missfall (missad abortion).

### FIGO och WHO har utarbetat riktlinjer

Läkemedelsverket saknar riktlinjer angående off label-användning, medan det brittiska läkemedelsverket (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) har givit ut tydliga anvis-

ningar [9]. Av dessa framgår att man som förskrivare ska försäkra sig om att det aktuella läkemedlet har fördelar för patienten jämfört med ett godkänt alternativ och att tillräcklig dokumentation finns med avseende på säkerhet och effektivitet. Man anger dessutom att om aktuell evidens stödjer off label-användningen, är det inte nödvändigt att informera patienten om att läkemedlet inte är registrerat för den aktuella indikationen [9].

Ett problem med off label-användning är att riktlinjer från producenten för korrekt användning saknas. Därför blir evidensbaserade medicinska riktlinjer extra viktiga. Eftersom livmoderns känslighet för prostaglandiner ökar med ökad graviditetslängd, är kännedom om korrekt dosering avgörande för säkerheten vid användning av misoprostol. Överdoserar leder till överstimulering och risk för uterusruptur med livsfara för både mamma och barn.

Minst lika viktig som dosen är administrations sättet [10]. Upptag och bioaktivitet av misoprostol är helt beroende av administrationsväg. Detta förklarar att olika indikationer inte bara kräver olika dosering, utan också olika administrations sätt. Vid akuta tillstånd som postpartumblödning rekommenderas sublingual administration av misoprostol med snabbt upptag och effekt på uteruston. Vid förlossningsindikation behövs utmognad av cervix innan uterus kontraheras för att undvika uterusruptur; därför rekommenderas peroral behandling med en mer långsamt insättande effekt.

Som ett hjälpmedel för kliniker och kvinnor att använda misoprostol korrekt på olika indikationer har FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) och WHO utarbetat riktlinjer [11, 12].

### Debatterats under det senaste året

Ett annat potentiellt problem som kräver uppmärksamhet av förskrivaren och användaren är att det i dag finns flera producenter av misoprostol, framför allt i Indien, Kina, Afrika och Latinamerika. Kvalitetskontroll och information om korrekt lagring och hantering saknas för flera av dessa preparat, och den biologiska aktiviteten varierar.

Att off label-användning av misoprostol är känslig även i Sverige och Norden har blivit tydligt under det senaste året. Främst är det indikationerna inkomplett abort och förlossningsinduktion som debatterats, trots att misoprostolbehandling är ett beprövat och välstuderat alternativ till kirurgi vid ofullständiga missfall (inkomplett abort).

Metaanalyser av publicerade randomiserade studier visar övertygande att

misoprostolbehandling för förlossningsinduktion enligt ovan nämnda riktlinjer är mer effektiv och förknippad med lägre risk för både mor och barn än tillgängliga, registrerade alternativ [13].

### Både nationellt och internationellt

Även om en läkemedelsmyndighets granskning av ett läkemedel på en viss indikation och godkännande är betryggande och många gånger kan underlätta användningen, innebär evidensbaserad medicin att kliniker i praktiken behöver använda läkemedel också utanför godkända indikationer.

I dessa fall behövs nationella riktlinjer från olika myndigheter (inklusive läkemedelsmyndigheterna), men även WHO:s och/eller de internationella specialistorganisationernas riktlinjer är av stor vikt.

I exemplet misoprostol är evidensbaserad off label-användning av avgörande betydelse för kvinnors hälsa i ett nationellt och internationellt perspektiv.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract.* 2010;18(4):226-9.
2. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates. World Health Organization, UNICEF, UNFPA, The World Bank; 2012. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631_eng.pdf)
3. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann.* 2010;41(4):241-50.
4. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet.* 2010;375:1609-23.
5. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG.* 2009;116 Suppl 1:61-9.
6. Faundes A, Santos LC, Carvalho M, et al. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracept.* 1996;12(1):1-9.
7. WHO Model List of Essential Medicines. 17th ed. World Health Organization; 2011. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf)
8. List of mifepristone approvals. Gynuity Health Projects; 2012. [http://gynuity.org/downloads/biblio\\_ref\\_lst\\_mife.pdf](http://gynuity.org/downloads/biblio_ref_lst_mife.pdf)
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) newsletter. 2009;2 (issue 9). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/publication/con043810.pdf>
10. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99 Suppl 2:S160-7.
11. Tang J, Kapp N, Dragoman M, et al. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;121(2):186-9.
12. WHO. WHO Recommendations for induction of labour. Geneva: World Health Organization; 2011.
13. Misoprostol in obstetrics and gynaecology. <http://www.misoprostol.org>